



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

ITW

Examiner: Not Yet Assigned

Group Art Unit: Not Yet Assigned

Application No.: 10/764,853

Filed: January 26, 2004

Title: **USE OF 2-AMINO-THIAZOLINE
DERIVATIVES AS INHIBITORS OF
INDUCIBLE NO-SYNTASE**

CERTIFICATE OF MAILING (37 CFR 1.8a)

I hereby certify that this paper (along with any referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner for Patents, P. O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Date of Deposit

12/8/04

Maribel Mendez

(Type or print name of person mailing paper)

Maribel Mendez

(Signature of person mailing paper)

Mail Stop
Commissioner for Patents
P. O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

**SUBMISSION AND REQUEST FOR ENTRY
OF PRIORITY PAPERS 37 C.F.R. § 1.55(a)**

Applicants submit herewith certified copies of French application(s), 0114510, (all) filed on November 9, 2001 for which priority is claimed in the above-identified application.

This submission and request for entry is being made to satisfy the requirements under 35 U.S.C. § 119. Please note that no fees are associated with the entry of the priority documents since they are being timely submitted prior to the date the issue fee is due.

Respectfully submitted,

James W. Bolcsak
James W. Bolcsak, Reg. No. 39,912
Attorney/Agent for Applicant

Aventis Pharmaceuticals Inc.
Patent Department
Route #202-206 / P.O. Box 6800
Bridgewater, New Jersey 08807-0800
Telephone (908) 231-5922
Telefax (908) 231-2626

Aventis Docket No. ST01033 US CNT



THIS PAGE BLANK (USPTO)



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **23 NOV. 2004**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2



Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 190600

REMISE DES PIÈCES DATE 9 NOV 2001 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0114510 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 09 NOV. 2001 PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets 20 Avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX	
Vos références pour ce dossier (facultatif) ST 01033			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale N° _____ Date ____/____/____ ou demande de certificat d'utilité initiale N° _____ Date ____/____/____			
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale N° _____ Date ____/____/____			
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) UTILISATION DE DERIVES DE 2-AMINO-THIAZOLINE COMME INHIBITEURS DE NO-SYNTHASE INDUCTIBLE			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		AVENTIS PHARMA S.A.	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		3 . 0 . 4 . 4 . 6 . 3 . 2 . 8 . 4	
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	20 Avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92160	ANTONY
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01 55 71 71 71	
N° de télécopie (facultatif)		01 47 02 50 14	
Adresse électronique (facultatif)		www.aventis.com	


**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

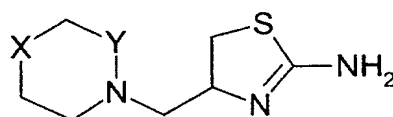
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 9 NOV 2001 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0114510 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI		DB 540 W / 190600
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		ST 01033		
6 MANDATAIRE				
Nom		ROUSSEAU		
Prénom		Pierrick		
Cabinet ou Société		AVENTIS PHARMA S.A.		
N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel				
Adresse	Rue	20 Avenue Raymond Aron		
	Code postal et ville	92165	ANTONY CEDEX	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 49 91 53 12		
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 55 71 72 91		
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		pierrick.rousseau@aventis.com		
7 INVENTEUR (S)				
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i>		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes				
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI		
ROUSSEAU Pierrick				

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

UTILISATION DE DERIVES DE 2-AMINO-THIAZOLINE COMME INHIBITEURS DE NO-SYNTHASE INDUCTIBLE

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés de 2-amino-thiazoline de
5 formule :



(I)

ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables comme inhibiteurs de NO-synthase inductible.

L'invention a pour objet l'utilisation des dérivés de 2-amino-thiazoline de formule (I)
10 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et traiter les maladies dans lesquelles une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inductible (NOS-2 ou iNOS) est impliquée, les compositions pharmaceutiques contenant les nouveaux dérivés de 2-amino-thiazoline et leurs sels
15 pharmaceutiquement acceptables et les dérivés nouveaux de 2-amino-thiazoline et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical diffusible impliqué dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Il est synthétisé par oxydation de la L-arginine, une réaction catalysée par une famille d'enzymes appelée synthase du
20 monoxyde d'azote ou NO-Synthase (NOS), référencée dans le système international de nomenclature des enzymes sous le numéro E.C. 1.14.13.39.

Trois isoformes de NOS, dont deux sont constitutives et une inductible, sont connues :

- une NOS neuronale (NOS-1 ou nNOS) a été isolée et clonée à l'origine à partir de
25 tissu nerveux où c'est une enzyme constitutive. La NOS-1 produit du NO en réponse à divers stimuli physiologiques tels que l'activation de récepteurs membranaires selon un mécanisme dépendant du calcium et de la calmoduline.

- une NOS inductible (NOS-2 ou iNOS) peut être induite en réponse à des stimuli immunologiques tels que par exemple des cytokines ou des antigènes bactériens dans différentes cellules tels que par exemple les macrophages, les cellules endothéliales, les hépatocytes, les cellules gliales, ainsi qu'un grand nombre d'autres types de cellules. L'activité de cette isoforme n'est pas régulée par le calcium. C'est pourquoi une fois induite elle produit de grandes quantités de NO sur des durées prolongées.

- une NOS endothéliale (NOS-3 ou eNOS) est constitutive et calcium/calmoduline dépendante. Elle a été identifiée à l'origine dans les cellules de l'endothélium vasculaire où elle génère du NO en réponse à des stimuli physiologiques tels que l'activation de récepteurs membranaires.

Le NO produit par les isoformes constitutives neuronales et endothéliales (NOS-1 et NOS-3) est généralement impliqué dans des fonctions de signalisation intercellulaire. Par exemple, les cellules endothéliales qui tapissent la paroi interne des vaisseaux sanguins induisent la relaxation des cellules musculaires lisses sous-jacentes *via* la production de NO. Il contribue ainsi à la régulation de la pression artérielle.

Le NO produit en grande quantité par l'isoforme inductible NOS-2 est, entre autre, impliqué dans les phénomènes pathologiques associés aux processus inflammatoires aigus et chroniques dans une grande variété de tissu et d'organes.

Une production excessive de NO par induction de NOS-2 participe ainsi de pathologies dégénératives du système nerveux comme par exemple la sclérose en plaques, l'ischémie cérébrale focale ou globale, les traumatismes cérébraux ou spinaux, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, la migraine, la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, l'épilepsie. De même, en dehors du système nerveux central, l'induction de NOS-2 est impliquée dans de nombreuses pathologies à composantes inflammatoires comme par exemple le diabète, l'athérosclérose, la myocardite, l'arthrite, l'arthrose, l'asthme, le syndrome du colon irritable, la maladie de Crohn, la péritonite, le reflux gastro-oesophagien, l'uvéite, le syndrome de Guillain-Barré, la glomérulo-néphrite, le lupus érythémateux, le psoriasis. La NOS-2 a également été impliquée dans la croissance de certaines formes de tumeurs comme par exemple des épithéliomes, des adénocarcinomes ou des sarcomes, et dans les infections par des bactéries intracellulaires ou extracellulaires, Gram-plus ou Gram-moins.

Dans toutes les situations où une surproduction de NO est néfaste, il apparaît donc souhaitable de diminuer la production de NO par l'administration de substances capables d'inhiber la NOS-2. Cependant, compte tenu des rôles physiologiques importants joués par l'isoforme constitutive NOS-3 en particulier dans la régulation de la pression artérielle, il est primordial que l'inhibition de l'isoforme NOS-2 affecte le moins possible l'isoforme NOS-3. En effet, il est connu que l'administration d'inhibiteurs non-sélectifs des isoformes de NOS conduit à une vasoconstriction et à un accroissement de la pression artérielle (Moncada, S., Palmer, R.M.J. et Higgs, E.A., Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine : a pathway for the regulation of cell function and communication, *Biochem. Pharmacol.*, 1989, 38: 1709-1715). Ces effets sur le système cardiovasculaire sont délétères dans la mesure où ils diminuent l'apport en nutriments aux tissus. Par conséquent, la présente invention concerne des composés présentant une activité inhibitrice vis-à-vis de la NOS-2 significativement plus puissante que son activité inhibitrice vis-à-vis de la NOS-3.

Des inhibiteurs de NOS dérivés de thiazoline sont notamment décrits dans les demandes de brevet WO94/12165, WO95/11231 et WO96/14842.

La présente invention concerne l'utilisation des dérivés de 2-amino-thiazoline de formule (I) dans laquelle :

soit Y est un méthylène (CH_2) et X est choisi parmi les groupement suivants : O, NH, N-Alkyle(C1-C4), N-Bn, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle, N-5-pyrimidyle, S, SO, SO_2 , CH_2 ou CHPh ;

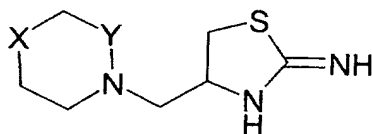
soit Y est un carboxy ($\text{C}=\text{O}$) et X est choisi parmi les groupements suivants : NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle, N-5-pyrimidyle pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir ou traiter les maladies dans lesquelles une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inductible (NOS-2 ou iNOS) est impliquée.

Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, les radicaux alkyle contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée. Les abréviations Bn, Py, Ph signifient respectivement benzyle, pyridyle, phényle.

Les composés de formule (I) présentent un ou plusieurs carbones asymétriques et peuvent donc se présenter sous forme de racémique, d'énantiomères et de

diastéréoisomères; ceux-ci font également partie de l'invention ainsi que leurs mélanges.

Par ailleurs les composés de formule (I) peuvent se présenter sous la forme tautomère (Ia) :



(Ia)

Ces tautomères font également partie de l'invention.

Parmi les composés de formule (I) utiles selon l'invention on peut citer les composés suivants:

4-(morpholin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

10 4-(pypérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

4-(4-méthyl-pypérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

15 Parmi les composés utiles selon l'invention et particulièrement préférés on peut citer le composé suivant :

4-(4-méthyl-pypérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

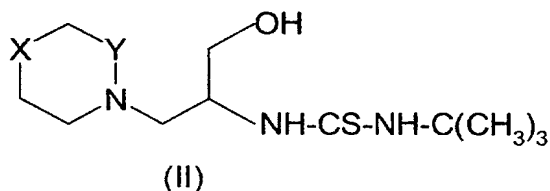
son racémique, ses énantiomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

20 L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) pour lequel soit Y est un méthylène (CH₂) et X est choisi parmi les groupement suivants : O, NH, N-Alkyle (C1-C4), N-Bn, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle, N-5-pyrimidyle, S, SO, SO₂, CH₂

ou CHPh ; soit Y est un carboxy (C=O) et X est choisi parmi les groupements suivants : NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle, N-5-pyrimidyle

ainsi que ses racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, son tautomère et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

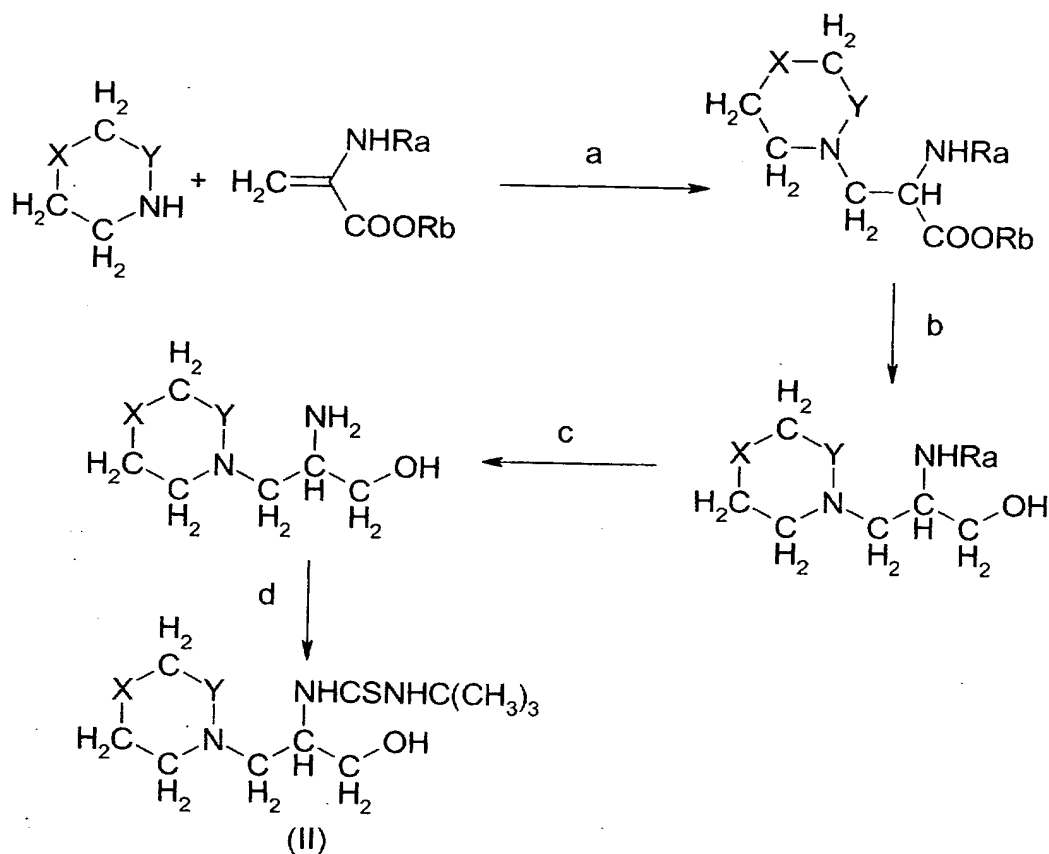
- 5 Les composés de formule (I) peuvent être préparés par cyclisation d'un dérivé de formule :



dans laquelle X et Y ont les mêmes significations que dans la formule (I).

- 10 Cette cyclisation s'effectue généralement au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à une température voisine de 100°C. De préférence, on utilise l'acide chlorhydrique 6N.

Les dérivés de formule (II) peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



5 dans ces formules X et Y ont les mêmes significations que dans la formule (I), Ra est un groupe protecteur de la fonction amine tel que ceux décrits par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), de préférence un radical acétyle ou *tert*-butoxycarbonyle et Rb est un radical alkyle (1-4C) ou alcoxycarbonyle, de préférence, méthyle, éthyle ou isobutyloxycarbonyle.

10 La réaction a s'effectue généralement en présence d'un acide de Lewis tel que le trichlorure de fer (III), au sein d'un solvant tel que le dichlorométhane ou l'acétonitrile, à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Lorsque X représente NH, X peut être mono-protégé au préalable par un groupe protecteur de la fonction amine tel que ceux décrits par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), de préférence un radical *tert*-butoxycarbonyle

15 La réaction de réduction b s'effectue de préférence au moyen d'un hydruure tel que le borohydruure de sodium ou l'aluminohydruure de lithium, au sein d'un alcool

aliphatique (1-4C) ou du tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 0°C et 30°C.

- La réaction de déprotection c pour les composés pour lesquels Ra est un groupe protecteur de la fonction amine s'effectue par toute méthode de déprotection connue de l'homme de l'art et notamment celles décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). De préférence lorsque le groupe protecteur est un radical acétyle cette réaction s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique aqueux, à une température voisine de 100°C. Lorsque le groupe protecteur est un radical *tert*-butoxycarbonyle cette réaction s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique au sein du dioxanne, à une température voisine de 20°C.

La réaction d s'effectue par action du *tert*-butyl isothiocyanate, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol, éthanol de préférence), éventuellement en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

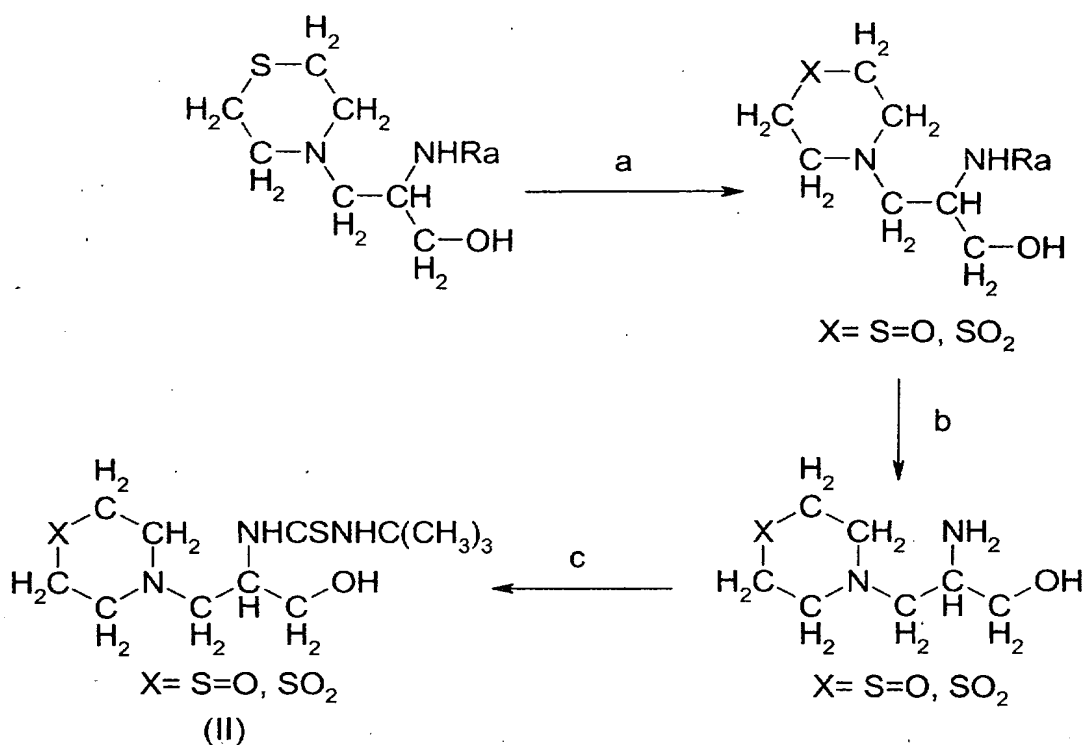
- Les composés de formule (I) pour lesquels X représente soit SO, soit SO₂ peuvent être obtenus par oxydation directe du composé de formule (I) pour lequel X représente S. Cette oxydation s'effectue selon les méthodes connues d'oxydation des dérivés soufrés comme celles décrites par M. HUDLICKY, Oxidation in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par exemple, on opère par action d'un peracide organique ou un sel d'un peracide organique (acide percarboxylique ou persulfonique, notamment l'acide perbenzoïque, l'acide 3-chloro-perbenzoïque, l'acide 4-nitroperbenzoïque, l'acide peracétique, l'acide pertrifluoroacétique, l'acide performique, l'acide monoperphthalique) ou un peracide minéral ou un sel d'un peracide minéral (par exemple l'acide periodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 0 et 20°C. On peut utiliser également le peroxyde d'hydrogène ou un periodate (periodate de sodium par exemple), au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique inférieur, l'eau ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0 et 20°C. Ces produits peuvent être aussi préparés à partir des composés de formule (II) correspondants, eux-mêmes obtenus selon le schéma réactionnel suivant :

aliphatique (1-4C) ou du tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 0°C et 30°C.

5 La réaction de déprotection c s'effectue avec un agent de déprotection pour les composés pour lesquels Ra est un groupe protecteur de la fonction amine par toute méthode de déprotection connue de l'homme de l'art et notamment celles décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). De préférence lorsque le groupe protecteur est un radical acétyle cette réaction s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique aqueux, à une température voisine de 100°C. Lorsque le groupe protecteur est un radical *tert*-butoxycarbonyle 10 cette réaction s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique au sein du dioxanne, à une température voisine de 20°C.

15 La réaction d s'effectue par action du *tert*-butyl isothiocyanate, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol, éthanol de préférence), éventuellement en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

20 Les composés de formule (I) pour lesquels X représente soit SO, soit SO₂ peuvent être obtenus par oxydation directe du composé de formule (I) pour lequel X représente S. Cette oxydation s'effectue selon les méthodes connues d'oxydation des dérivés soufrés comme celles décrites par M. HUDLICKY, Oxidation in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par exemple, on opère par action d'un peracide organique ou un sel d'un peracide organique (acide percarboxylique ou persulfonique, notamment l'acide perbenzoïque, l'acide 3-chloro-perbenzoïque, l'acide 4-nitroperbenzoïque, l'acide peracétique, l'acide pertrifluoroacétique, l'acide performique, l'acide monoperphthalique) ou un peracide minéral ou un sel d'un 25 peracide minéral (par exemple l'acide periodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 0 et 20°C. On peut utiliser également le peroxyde d'hydrogène ou un periodate (periodate de sodium par exemple), au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique inférieur, l'eau ou un mélange de ces solvants, à 30 une température comprise entre 0 et 20°C. Ces produits peuvent être aussi préparés à partir des composés de formule (II) correspondants, eux-mêmes obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



La réaction d'oxydation a s'effectue selon les méthodes connues d'oxydation des dérivés soufrés comme celles décrites ci-dessus.

- La réaction de déprotection b pour les composés pour lesquels R_a est un groupe protecteur de la fonction amine s'effectue par toute méthode de déprotection connue de l'homme de l'art et notamment celles décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). De préférence lorsque le groupe protecteur est un radical acétyl cette réaction s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique aqueux, à une température voisine de 100°C. Lorsque le groupe protecteur est un radical *tert*-butoxycarbonyl cette réaction s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique au sein du dioxanne, à une température voisine de 20°C.

- La réaction c s'effectue par action du *tert*-butyl isothiocyanate, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol, éthanol de préférence), éventuellement en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon PIRCKLE W.H. et coll., *asymmetric synthesis*, vol. 1, Academic Press (1983) ou par formation de sels ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux. Les diastéréoisomères peuvent être préparés selon les méthodes classiques connues (cristallisation, chromatographie ou à partir des précurseurs chiraux).

Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate, méthanesulfonate, méthylène-bis-b-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.

Les composés de formule (I) sont des inhibiteurs de NO-synthase inductible ou NO-synthase de type 2 (NOS-2) et sont ainsi utiles pour la prévention et le traitement des désordres liés à une production excessive de NO telles que la sclérose en plaques, l'ischémie cérébrale focale ou globale, les traumatismes cérébraux ou spinaux, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, la migraine, la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, l'épilepsie, le diabète, l'athérosclérose, la myocardite, l'arthrite, l'arthrose, l'asthme, le syndrome du colon irritable, la maladie de Crohn, la péritonite, le reflux gastro-oesophagien, l'uveite, le syndrome de Guillain-Barré, la glomerulo-néphrite, le lupus erythémateux, le psoriasis, la croissance de certaines formes de tumeurs comme par exemple les épithéliomes, les adénocarcinomes ou les sarcomes, et les infections par des bactéries intracellulaires ou extracellulaires, gram-plus ou gram-moins.

Leurs activités en tant qu'inhibiteurs de NOS-2 et NOS-3 ont été déterminées par la mesure de la conversion de [^3H]-L-arginine en [^3H]-L-citrulline par, respectivement, une fraction enzymatique NOS-2 extraite de poumons de rats ou de souris préalablement traités par des lipopolysaccharides (10 mg/kg i.p. 6 heures avant le recueil de tissu) et par une préparation commerciale de NOS-3 recombinante de bœuf. Les composés ont été incubés pendant 20 à 30 minutes à 37°C en présence de 5 μM

(pour activité NOS-2) ou 10 μM (pour activité NOS-3) de [^3H]-L-arginine, 1 mM de NADPH, 15 μM de tétrabioptérine, 1 μM de FAD, 0.1 mM de DTT dans un tampon HEPES (50 mM, pH 6,7) contenant 10 $\mu\text{g/ml}$ de calmoduline et 1.25 mM de CaCl_2 lorsque l'activité NOS-3 a été mesurée. L'incubation a été arrêtée par addition de tampon HEPES froid (100 mM, pH 5,5) contenant 10 mM d'EGTA et 500 mg d'une résine cationique échangeuse d'ion (AG50W-X8, contre-ion : Na^+) pour séparer la [^3H]-L-arginine de la [^3H]-L-citrulline. Après 5 min de décantation, la radioactivité restant dans la phase liquide a été mesurée dans un compteur à scintillation en présence d'un liquide scintillant approprié. Le rendement de la récupération de la L- ^3H -citrulline formée a pu être estimée en utilisant de la L-[ureido- ^{14}C]-citrulline comme standard externe.

L'activité NOS-2 ou NOS-3 a été exprimée en picomole(s) de [^3H]-L-citrulline formée par minute et par milligramme de protéine contenu dans le milieu réactionnel.

Dans ce test sur l'enzyme NOS-2, la CI_{50} des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 10 μM .

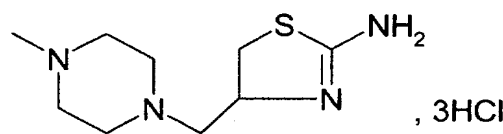
La sélectivité est mesurée par le rapport $\text{CI}_{50} \text{ NOS-3} / \text{CI}_{50} \text{ NOS-2}$. Cette sélectivité est supérieure à 45.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL_{50} est supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1 :

4-(4-Méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-thiazol-2-ylamine trichlorhydrate



25

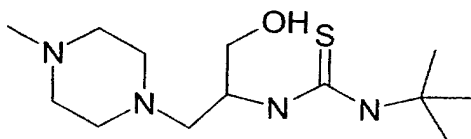
Une suspension de 0,42 g de *N*-(*tert*-butyl)-*N'*-[2-hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)éthyl]-thiourée dans 3,9 cm^3 d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N est chauffée à une température voisine de 100°C pendant 5 heures.

Après refroidissement, le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression

30

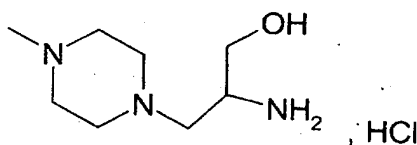
réduite (2 kPa) à une température voisine de 55°C. La meringue obtenue est séchée dans un dessiccateur sous vide (2 kPa) pendant 4 heures. On obtient ainsi 0,47 g de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-thiazol-2-ylamine, trichlorhydrate sous forme d'une meringue de couleur blanc cassé très hygroscopique. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm) : de 2,55 à 2,90 (mf : 4H) ; 2,80 (s : 3H) ; de 2,95 à 3,30 (mf : 4H) ; de 3,30 à 3,60 (mf : 2H) ; 3,40 (dd, J = 11,5 et 5,5 Hz : 1H) ; 3,69 (dd, J = 11,5 et 7,5 Hz : 1H) ; 4,51 (mt : 1H).

10 N-(tert-Butyl)-N'-[2-hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)éthyl]-thiourée



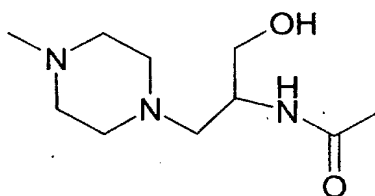
A une solution de 1 g de 2-amino-3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-1-propanol chlorhydrate dans 20 cm³ d'éthanol anhydre et 1,43 cm³ de triéthylamine, on ajoute 0,78 cm³ de tert-butyliisothiocyanate. Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C pendant 42 heures puis est chauffé à une température voisine de 50°C pendant 1 heure 30 min. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu d'évaporation est repris dans 10 cm³ d'eau et 40 cm³ de dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 30 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 15 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 0,42 g de N-(tert-butyl)-N'-[2-hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)éthyl]thiourée, sous forme d'une meringue blanche. Spectre infra-rouge entre lamelles de KBr 3279 ; 3075 ; 2939 ; 2806 ; 1533 ; 1459 ; 1359 ; 1295 ; 1204 ; 1010 et 821 cm⁻¹.

2-Amino-3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-1-propanol chlorhydrate



- Une suspension de 0,89 g de *N*-[2-hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)éthyl] acétamide dans 10,3 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N est
- 5 chauffée à une température voisine de 100°C pendant 3 heures. Après refroidissement à une température voisine de 60°C, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 60°C. On obtient ainsi 1 g de 2-amino-3-(4-méthyl-pipérazinyl)-1-propanol, chlorhydrate sous forme d'une meringue collante de couleur beige.
- 10 Spectre IR (KBr) 3337 ; 2955 ; 2637 ; 2522 ; 1617 ; 1457 ; 1062 ; 1009 et 962 cm⁻¹.

N-[2-Hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)éthyl] acétamide

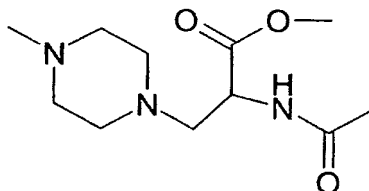


15

- Une solution sous atmosphère inerte de 3,27 g de 2-(acétylamino)-3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)propanoate de méthyle dans 100 cm³ de méthanol anhydre est refroidie à une température voisine de 10°C, puis on ajoute par spatulées 0,76 g de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures à une
- 20 température voisine de 20°C, puis on ajoute de nouveau 0,26 g de borohydrure de sodium et l'agitation est poursuivie pendant 38 heures. On coule ensuite 5 cm³ d'eau sur la masse réactionnelle qui est ensuite concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. La pâte résiduelle obtenue est triturée avec du dichlorométhane et l'insoluble est filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite
- 25 (2 kPa) à une température voisine de 20°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (60 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre 5 cm ; hauteur 19 cm), en éluant par des mélanges successifs de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque à 20% (98/2/0, 95/5/0,1, 90/10/0,2, 80/20/0,25, 50/50/0,25 en volumes). Les fractions contenant le
- 30 produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,92 g de *N*-[2-hydroxy-1-(4-méthyl-

pipérazin-1-ylméthyl)éthyl] acétamide, sous forme d'un liquide jaune. Spectre IR CH_2Cl_2 3621; 3429; 3352; 2944; 2803; 1657; 1513; 1460; 1284; 1050; 1011 et 816 cm^{-1} .

5 2-(Acétylamino)-3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)propanoate de méthyle



- A une solution de 8,57 g de 2-acétamidoacrylate de méthyle dans 500 cm^3 de dichlorométhane agitée sous atmosphère inerte, on ajoute $6,65\text{ cm}^3$ de N-méthylpipérazine puis 0,97 g de trichlorure de fer et l'ensemble est agité au voisinage de 20°C pendant 66 heures. On coule alors 300 cm^3 d'une solution aqueuse de sulfate de sodium sur le mélange réactionnel qui est agité vivement puis filtré sur de la Célite. Après décantation, la phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner un liquide de couleur orangée. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 150 cm^3 de dichlorométhane et tous les extraits organiques sont réunis, séchés sur du sulfate de sodium, puis concentrés sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C pour donner une huile jaune. Les deux intermédiaires issus des deux phases organiques sont réunis et purifiés par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie $40\text{-}63\text{ }\mu\text{m}$; diamètre 5 cm ; hauteur 25 cm), en éluant par des mélanges successifs de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque à 20% (99/1/0, 97/3/0, 90/10/0,25, 80/20/0,25 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C . On obtient ainsi 3,3 g de 2-(acétylamino)-3-(4-méthyl-pipérazinyl)propanoate de méthyle sous forme d'un liquide jaune. Spectre IR CCl_4 3437; 3318; 2941; 2798; 1749; 1685; 1499; 1458; 1374; 1286; 1204; 1168 et 1014 cm^{-1} .

- Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un isomère ou un tautomère ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les

médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés.

- 5 Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

- 10 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, 15 épaississants, aromatisants ou stabilisants.

- Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injecta- 20 bles, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent 25 également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

- Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols. 30

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention de la sclérose en plaques, l'ischémie cérébrale focale ou globale, les traumatismes cérébraux ou spinaux, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, la migraine, la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, l'épilepsie, le diabète, l'athérosclérose, la myocardite, l'arthrite, l'arthrose, l'asthme, le syndrome du colon irritable, la maladie de Crohn, la péritonite, le reflux gastro-oesophagien, l'uvéite, le syndrome de Guillain-Barré, la glomérulo-néphrite, le lupus érythémateux, le psoriasis, la croissance de certaines formes de tumeurs comme par exemple les épithéliomes, les adénocarcinomes ou les sarcomes, et les infections par des bactéries intracellulaires ou extracellulaires, Gram-plus ou Gram-moins.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 1 mg et 100 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,5 mg à 50 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
25	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Lactose.....	104 mg
5	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
10	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg	

EXEMPLE C

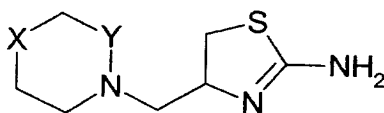
On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzylique.....	0,06 ml
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
20	- Ethanol à 95 %.....	0,4 ml
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 ml
	- Eau.....q.s.p.	4 ml

La présente invention concerne également la méthode de prévention et de traitement des maladies dans lesquelles une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inductible (NOS-2 ou iNOS) est impliquée par administration d'un composé de formule (I) ses racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, son tautomère et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

REVENDICATIONS

1 Composés de formule (I)



(I)

dans laquelle

- 5 soit Y est un méthylène (CH₂) et X est choisi parmi les groupement suivants : O, NH, N-Alkyle(C1-C4), N-Bn, N-Ph, N(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle, N-5-pyrimidyle, S, SO, SO₂, CH₂ ou CHPh ;
- soit Y est un carboxy (C=O) et X est choisi parmi les groupements suivants : NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle ou N-5-pyrimidyle
- 10 étant entendu que les radicaux alkyle(C1-C4) renferment 1 à 4 carbones en chaîne droite ou ramifiée. Les abréviations Bn, Py, Ph signifient respectivement benzyle, pyridyle, phényle
- leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 15 2 Composé selon la revendication 1 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :
- 4-(morpholin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine
- 4-(pypérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine
- 4-(4-méthyl-pypérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine
- leur racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 20 3 Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :
- 4-(4-méthyl-pypérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

son racémique, ses énantiomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

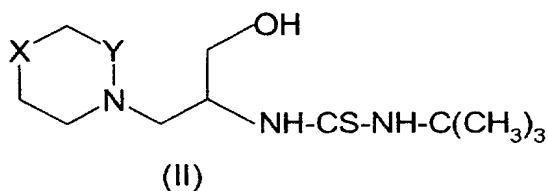
4 Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour son application comme médicament.

5 5 Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu pharmaceutiquement acceptable, un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

6 Médicament selon la revendication 4 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies dans lesquelles une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inductible (NOS-2) est impliquée.

7 Médicament selon la revendication 4 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour son application thérapeutique dans le traitement de la maladie de Parkinson.

8 Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 caractérisé en ce que l'on cyclise un dérivé de formule :



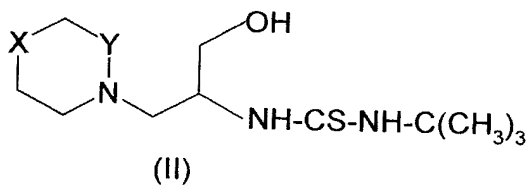
dans laquelle X et Y ont les mêmes significations que dans la revendication 1, le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

9 Procédé de préparation selon la revendication 8 caractérisé en ce que la cyclisation se fait en milieu acide à une température voisine de 100°C.

10 Procédé de préparation selon la revendication 9 caractérisé en ce que le milieu acide est préférentiellement de l'acide chlorhydrique 6N

son racémique, ses énantiomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

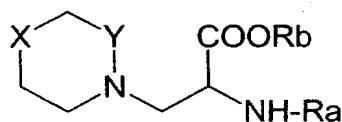
- 4 Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 utilisé pour préparer un médicament.
- 5 5 Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu pharmaceutiquement acceptable, un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.
- 10 6 Médicament selon la revendication 4 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies dans lesquelles une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inductible (NOS-2) est impliquée.
- 15 7 Médicament selon la revendication 4 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour son application thérapeutique dans le traitement de la maladie de Parkinson.
- 8 Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 caractérisé en ce que l'on cyclise un dérivé de formule :



dans laquelle X et Y ont les mêmes significations que dans la revendication 1.

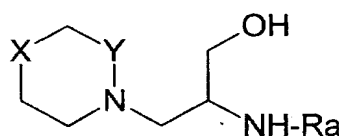
- 20 9 Procédé de préparation selon la revendication 8 caractérisé en ce que la cyclisation se fait en milieu acide à une température voisine de 100°C.
- 10 Procédé de préparation selon la revendication 9 caractérisé en ce que le milieu acide est préférentiellement de l'acide chlorhydrique 6N

11 Procédé de préparation des composés de formule (II) telle que définie à la revendication 8 et dans laquelle X et Y ont la même signification qu'à la revendication 1 caractérisé en ce qu'on soumet un composé de formule (IIa)



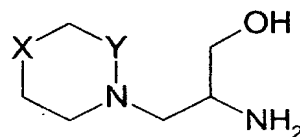
(IIa)

- 5 Ra étant un groupe protecteur de la fonction aminé et Rb un groupe protecteur de la fonction acide à l'action d'un agent de réduction afin d'obtenir le composé de formule (IIb)



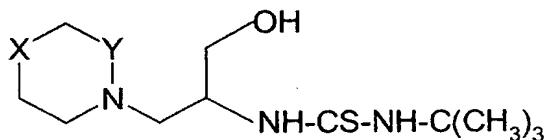
(IIb)

- 10 que l'on soumet à l'action d'un agent de déprotection afin d'obtenir un composé de formule (IIc)



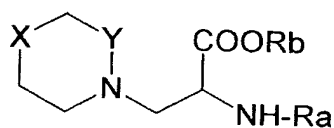
(IIc)

que l'on soumet à l'action du *tert*-butylisothiocyanate afin d'obtenir un composé de formule (II)



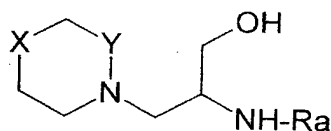
(II)

11 Procédé de préparation des composés de formule (II) telle que définie à la revendication 8 et dans laquelle X et Y ont la même signification qu'à la revendication 1 caractérisé en ce qu'on soumet un composé de formule (IIa)



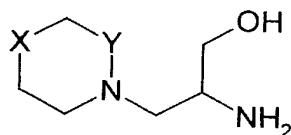
(IIa)

5 Ra étant un groupe protecteur de la formation amine et Rb un radical alkyl(1-4C) ou alcoxycarbonyle à l'action d'un agent de réduction afin d'obtenir le composé de formule (IIb)



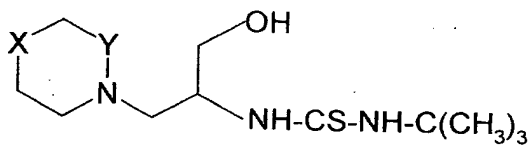
(IIb)

10 que l'on soumet à l'action d'un agent de déprotection afin d'obtenir un composé de formule (IIc)



(IIc)

que l'on soumet à l'action du *tert*-butylisothiocyanate afin d'obtenir un composé de formule (II)

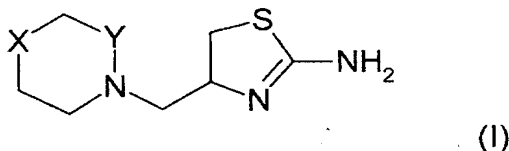


(II)

12 A titre de produits intermédiaires, les composés de formules II, IIa, IIb, IIc telle que définies dans la revendication 11.

13 A titre de produits intermédiaires *N*-(*tert*-Butyl)-*N'*-[2-hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)éthyl]-thiourée ; *N*-[2-Hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)éthyl] acétamide ; 2-(Acétylamino)-3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)propanoate de méthyle

14 Utilisation de composés destinés à prévenir et traiter les maladies dans lesquelles une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inductible (NOS-2) est impliquée caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante (I) :



dans laquelle

soit Y est un méthylène (CH₂) et X est choisi parmi les groupement suivants : O, NH, N-Alkyle(C1-C4), N-Bn, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle, N-5-pyrimidyle, S, SO, SO₂, CH₂ ou CHPh ;

soit Y est un carboxy (C=O) et X est choisi parmi les groupements suivants : NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle ou N-5-pyrimidyle

étant entendu que les radicaux alkyle(C1-C4) renferment 1 à 4 carbones en chaîne droite ou ramifiée et que les abréviations Bn, Py, Ph signifient respectivement benzyle, pyridyle, phényle

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques.

15 Utilisation selon la revendication 14 caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :

4-(morpholin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

12 A titre de produits intermédiaires, les composés de formules II, IIa, IIb, IIc telle que définies dans la revendication 11.

13 A titre de produits intermédiaires *N*-(*tert*-Butyl)-*N'*-[2-hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)éthyl]-thiourée ; *N*-[2-Hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)éthyl] acétamide ; 2-(Acétylamino)-3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)propanoate de méthyle

4-(pypérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

4-(4-méthyl-pypérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

leur racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 16 Utilisation selon l'une quelconque des revendications 14 à 15 caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :

4-(4-méthyl-pypérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

son racémique, ses énantiomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

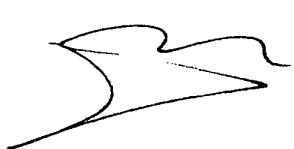
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		ST 01033	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		01/14 510	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
UTILISATION DE DERIVES DE 2-AMINO-THIAZOLINE COMME INHIBITEURS DE NO-SYNTHESE INDUCTIBLE			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
AVENTIS PHARMA S.A. 20 Avenue Raymond Aron 92160 ANTONY			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BIGOT	
Prénoms		Antony	
Adresse	Rue	8 rue Jean Rostand	
	Code postal et ville	91300	MASSY
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CARRY	
Prénoms		Jean-Christophe	
Adresse	Rue	41 rue du Dauphiné	
	Code postal et ville	94100	SAINT MAUR DES FOSSES
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		MIGNANI	
Prénoms		Serge	
Adresse	Rue	14 Avenue de Robinson	
	Code postal et ville	92290	CHATENAY-MALABRY
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
ROUSSEAU Pierrick			